



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Nikolina Pralica

POVEZANOST LIJEKOVA S RIZIKOM NASTANKA OSTEONEKROZE ČELJUSTI

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren u: Stomatološki fakultet, Zavod za oralnu kirurgiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Granić, Stomatološki fakultet

Lektor hrvatskog jezika: Martina Horvat Kolar, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Janja Kopačević univ. bacc. philol. angl

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 32 stranice

1 sliku

2 tablice

CD

Zahvala

Neizmjereno hvala mojoj majci na bezuvjetnom razumijevanju, strpljenju, ljubavi i pomoći na putu za dobivanje ove diplome. Majko hvala na svemu!

Hvala mojoj seki i prijateljima na ohrabrenju pri svakom neuspjehu i uljepšavanju svakog mog uspjeha za vrijeme studiranja.

Jedno veliko hvala profesoru Verzaku i doktorici Tanji, koji su me na samom početku mog puta, prihvatili u svoju ordinaciju i nesebično mi prenosili svoje znanje i ljubav prema stomatologiji.

I na kraju, veliko hvala mom mentoru dr.sc.doc. Marku Graniću na pomoći i nesebičnim savjetima pri izradi ovog rada.

Povezanost lijekova s rizikom nastanka osteonekroze čeljusti

Sažetak

Medikamentozna osteonekroza čeljusti označava odumiranje koštanog dijela čeljusti kao nuspojava određenih lijekova. Lijekovi, koji se dovode pod rizik nastanka nekroze, se mogu podijeliti u tri skupine: antiresorptivni, antiangiogeni i ostali lijekovi. Najveću skupinu čine antiresorptivni lijekovi koji se dijele na bisfosfonate i denosumabe. Mehanizam djelovanja ovih lijekova je usmjeren na smanjenje ili potpuno eliminiranje funkcije osteoklasta sa ciljem povećanja koštanog matriksa. Najčešće se koriste u liječenju malignih bolesti za sprečavanje nastanka koštanih metastaza, u liječenju multiplog mijeloma i osteoporoze. Drugu skupinu lijekova čine antiangiogeni lijekovi, čiji mehanizam djelovanja je usmjeren na sprečavanje nastanka novih krvnih žila, što je posebno korisno u liječenju malignih bolesti. Treću skupinu lijekova čine „pametni lijekovi“, koji se također koriste u liječenju maligniteta, ali imaju specifičan mehanizam djelovanja, koji može dovesti do stvaranja nekroze čeljusti. Medikamentozna osteonekroza čeljusti je komplicirana nuspojava spomenutih lijekova s nepredvidljivim kliničkim tokom koja znatno narušava kvalitetu pacijentovog života. Liječenje je palijativno sa također nepredvidljivim ishodom. Unazad nekoliko godina intenzivno se radi na prevenciji same bolesti u vidu edukacije pacijenta i terapeuta koji koriste spomenute lijekove. Cilj ovog rada je opisati lijekove, koji mogu uzrokovati osteonekrozu čeljusti, opisati osteonekrozu i dati preporuke za prevenciju same bolesti.

Ključne riječi: antiresorptivni lijekovi; bisfosfonati; osteonekroza

The association between medicines and the risk for osteonecrosis of the jaw formation

Summary

Drug-related osteonecrosis of the jaw signifies the decay of bone tissue of the jaw as a side effect of certain drugs. There are three drug groups that increase the risk of necrosis: antiresorptive, antiangiogenic and others. The biggest group is comprised of antiresorptive drugs which consist of bisphosphonates and denosumab. The mechanism of action of these drugs is focused on reduction or complete elimination of osteoclastic function with the aim of enhancing the bone matrix. These drugs are commonly used in treating metastatic cancer to the bone, multiple myeloma and osteoporosis. The second group acts on preventing growth of new blood vessels which is extremely useful in treating malignancies. The third group is comprised of “smart drugs” which are also useful in treating cancer but have a specific mechanism that can cause osteonecrosis of the jaw. Drug-related osteonecrosis of the jaw is a devastating side effect of the aforementioned drugs with unpredictable clinical outcome that significantly reduces the quality of life. The treatment is palliative with an unforeseeable clinical outcome as well. Prevention of this disease became a rising issue recently and efforts have been put in the line of education of both patients and doctors. The aim of this article is to describe drugs that can induce osteonecrosis of the jaw, describe osteonecrosis and give recommendations for prevention of the disease.

Key words: antiresorptive drugs; bisphosphonates; osteonecrosis

1. UVOD	1
2. MEDIKAMENTOSNA OSTEONEKROZA ČELJUSTI	3
2.1. Kriteriji za dijagnozu MRONJ	5
2.2. Klinička slika MRONJA-a	5
2.3. Epidemiologija nastanka MRONJA-a	6
2.4. Prevencija nastanka MRONJA-a	7
3. FARMAKOLOGIJA I KLINIČKA PRIMJENA LIJEKOVA	8
3.1. Proces remodelacije (pregradnje) kosti	8
4. ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI	9
4.1. Bisfosfonati	9
4.1.1. Farmakodinamika	10
4.1.2. Mehanizam djelovanja	11
4.1.2.1. Djelovanje na osteoklaste	12
4.1.2.2. Djelovanje na osteoblaste i osteocite	12
4.1.2.3. Antiangiogeni učinci	12
4.1.3. Nuspojave	13
4.1.4. Terapijske mogućnosti	13
4.1.4.1. Bisfosfonati i nemaligne bolesti	13
4.1.4.2. Indikacije u malignim bolestima	14
4.2. Denosumabi	16
5. ANTIANGIOGENI LIJEKOVI	17
6. OSTALI LIJEKOVI	18
7. RASPRAVA	22

8. ZAKLJUČAK.....	24
9. LITERATURA	26
10. ŽIVOTOPIS.....	31

Osteonekroza označava odumiranje koštanog tkiva u tijelu. Etiologija osteonekroze može biti raznovrsna. Avaskularna osteonekroza nastaje zbog smanjene ili potpune odsutnosti krvne opskrbe i najčešće je opisivana u bedrenoj kosti. Osteoradionekroza označava odumiranje kosti zbog izravnog ili neizravnog djelovanja zračenja. Mehanizam djelovanja radioterapije (zračenje) je usmjeren na sprječavanje angiogeneze, koja posljedično tome uzrokuje avaskularnu nekrozu s hipoksičnim, hipocelularnim i hipovaskularnim lezijama (1). Bisfosfonatna osteonekroza čeljusti usko je povezana s primjenom bisfosfonatnih lijekova. Pojam je prvi puta opisan 2003. godine, ali danas je pojam poznat kao medikamentozna osteonekroza čeljusti (MRONJ, engleski *medication related osteonecrosis of the jaw*) jer su opisani novi lijekovi, koji ne spadaju pod bisfosfonate, ali svejedno mogu uzrokovati osteonekrozu (2).

Svrha ovog rada je detaljno opisati lijekove i njihove mehanizme djelovanja, koji mogu uzrokovati osteonekrozu čeljusti.

2.MEDIKAMENTOZNA OSTEONEKROZA ČELJUSTI (MRONJ)

Medikamentozna osteonekroza čeljusti označava odumiranje čeljusnih kostiju povezanu s lijekovima. Lijekovi koji mogu uzrokovati osteonekrozu se dijele u tri skupine: antiresoptivne, antiangiogene i ostale lijekove. Mehanizam nastanka osteonekroze do današnjeg dana nije sa sigurnošću razjašnjen. Smatra se da je osteonekroza komplicirani spoj uzajamnog djelovanja više faktora. Osim lijekova, kao glavnim faktorom, ostali faktori koji potenciraju nastanak osteonekroze su upala, odnosno lokalna infekcija i toksičnost mekih tkiva. Prije se smatralo da su lijekovi jedini rizični faktori za nastanak osteonekroze. Svi spomenuti lijekovi, koji uzrokuju osteonekrozu imaju izrazita antiresoptivna (osteoklasti) ili antiangiogenetska svojstva što uzrokuje ishemiju, odnosno nedostatak krvne opskrbe, koji posljedično potencira nastanak osteonekroze (3). Specifičnost ove bolesti je da se javlja isključivo u kostima čeljusti (4). Ako su lijekovi jedini faktori rizika pitanje je zašto se osteonekroza ne pojavljuje na nekim drugim kostima u tijelu? Specifičnost kostiju čeljusti je visoki stupanj remodelacije. Antiresoptivni lijekovi se akumuliraju na mjestima aktivne remodelacije i tako pridonose pojačanoj koncentraciji u kostima. Drugi faktor koji može dati odgovor zbog čega se MRONJ javlja u čeljusnim kostima je tanka oralna sluznica i prisutnost zubi koji su putem parodontnih ligamenta u vezi sa okolnom kosti. Osim tanke sluznice u oralnom miljeu se nalaze razne bakterije što predstavlja dodatni rizik od upale (5). Osteonekroza najčešće se javlja nakon vađenja zuba. Fiziološko cijeljenje rane nakon vađenja zuba uključuje stvaranje ugruška koji se kasnije zamjenjuje granulacijskim tkivom i završnim mekotkivnim i koštanim cijeljenjem. Bisfosfonati (antiresoptivni lijekovi) osim na osteoklaste negativno utječu na sluznicu uzrokujući toksičnost mekih tkiva, što uzrokuje ekspoziciju kosti i otežano cijeljenje. Na eksponiranoj kosti se nakupljaju baterije koje mogu potencirati nastanak upala odnosno spuštaju pH vrijednost. Bisfosfonati (antiresoptivni lijekovi) se pod niskim pH vrijednostima dodatno vežu za hidroksilapatit u kosti i aktiviraju. Ako pH dulje ostane na niskim vrijednostima, može doći do potencijalne toksične razine bisfosfonata kojim osim na osteoklaste negativno djeluju i na druge stanice poput osteocita, endotelnih stanica, fibroplasta, limfocita (4).

2.1. Kriteriji za dijagnozu MRONJ

Kriteriji za dijagnozu su slijedeći (3):

- trenutačna ili prijašnja terapija antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima,
- ekspozirana kost ili pojava fistule u čeljusti (intraoralna ili ekstraoralna) koja perzistira dulje od osam tjedana,
- pacijent nije zračen i nema dokazane metastaze u kostima čeljusti.

2.2. Klinička slika MRONJ-a

Glavna odlika osteonekroze je pojava ekspozirane kosti koja ne cijeli. Uz leziju se mogu javiti znakovi upale koja može zahvatiti koštana i/ili meka tkiva (slika 1). Nerijetko se može javiti i fistula (4). Lezije su najčešće asimptomatske, dok se u prisutnosti akutne infekcije može javiti bol. Lokalizacijski osteonekroza se češće javlja u donjoj čeljusti zbog većeg udjela kompaktne kosti sa smanjenom vaskularizacijom u odnosu na gornju čeljust. Bolest može varirati od mirne ograničene lezije pa sve do invazivnog širenja u okolne strukture. Ovisno o karakteru bolesti, stupanj osteonekroze se može kategorizirati u 4 stadija. Nulti stadij obuhvaća pacijente koji još nisu razvili osteonekrozu, ali imaju neke nespecifične simptome ili radiološke znakove koji mogu biti povezani s terapijom (6). Simptomi se mogu očitovati kao neobjašnjena bol ili gubitak zuba u čeljusti, otok gingive i sl. Prvi stadij označava ekspoziranu nekrotičnu kost ili pojavu fistule bez boli ili znakova infekcije. Drugi stadij bolesti označava ekspoziranu kost uz znakove infekcije i često je praćena bolovima. I naposljetku treći stadij označava ekspoziranu nekrotičnu kost ili pojavu fistule sa znakovima akutne infekcije, a praćena je bolovima i najmanje jednim od znakova širenja nekroze izvan zubne alveole: pojava ekstraoralne fistule, osteoliza donje granice donje čeljusti, oroantralna komunikacija te pojava patoloških fraktura (3). MRONJ je povezan s problemima u govoru, gutanju, žvakanju, odnosno hranjenju te znatno narušava kvalitetu pacijentovog života. Radiološka analiza kod pacijenta koji su razvili osteonekrozu je od iznimne važnosti jer se pomoću nje procjenjuje zahvaćenost regije nekroze. Od radioloških tehnika tradicionalno se koriste dvodimenzionalne panoramske snimke ili trodimenzionalni prikaz CT-om, CBCT-om ili magnetskom rezonancijom (MRI) (3).



Slika 1. Medikamentozna osteonekroza čeljusti. Preuzeto s dopuštenjem autora:
doc. dr. sc. Marko Granić.

2.3. Epidemiologija nastanka MRONJ-a

Incidencija MRONJ-a ovisi o nizu čimbenika. Jedan od najvažnijih čimbenika je sama terapija osnovne bolesti, odnosno način primjene, potentnost, trajanje i doziranje samog lijeka (7). S obzirom na način primjene, prevalencija MRONJ-a se kod oralnih bisfosfonata kreće od 0,1 % do 0,05 %, u odnosu na intravenozne bisfosfonate i denosumabe sa prevalencijom od 2 do 10 % (8). Rizik se povećava nakon invazivnih stomatoloških zahvata i do 20%. Trajanje terapije također je važan faktor u nastanku osteonekroze, gdje se rizik za nastanak MRONJ-a udvostručava nakon svake godine terapije. Što se tiče doze lijeka dokazano je da je dnevna upotreba lijeka puno opasnija od tjedne, mjesečne ili godišnje aplikacije (7). Denosumabi i najpotentniji bisfosfonat, zoledronatna kiselina, imaju sličnu potentnost da izazovu osteonekrozu. Najveća prevalencija MRONJ-a kod malignih bolesti opisana je kod pacijenata koji boluju od multiplog mijeloma (4). Daljnji čimbenik rizika su lokalni faktori odnosno vrsta stomatološkog zahvata. Dentoalveolarna kirurgija se smatra najrizičnijim faktorom (60-65 % nekroza) za nastanak MRONJ-a (2). Incidencija osteonekroze je kod ostalih stomatoloških zahvata slijedeća: protetski razlozi 7,4 %, endodontski zahvat 7,2 %, parodontološki zahvat 5 %, ugradnja dentalnih implantata 3,9 %, dok 14,8 % nastaju spontano (9). Dodatni rizični faktori koji pogoduju nastanku MRONJ-a svakako su i loša dentalna higijena te upalna stanja čeljusti. Invazivni dentalni zahvati poput jednostavnog vađenja zuba,

komplikiranog vađenja zuba, alveotomije, ugradnje dentalnih implantata, endodontske kirurgije te parodontne kirurgije povećavaju rizik za nastanak MRONJ-a pet do sedam puta (2). MRONJ se češće razvija na mjestima gdje je sluznica najtanja, a to su područja kao što je jezična strana donje čeljusti, razne egzostoze ili torusi čeljusti. Nošenje proteze dvostruko povećava rizik za nastanak nekroze. Sistemski faktori, odnosno osnovna bolest je također značajni kompromitirajući čimbenik za razvoj MRONJ-a. Razne su studije pokazale da se čak 40 % MRONJ-a javilo kod pacijenata koji su bili ili jesu na kemoterapiji, 25 % MRONJ-a kod pacijenta koji su na terapiji kortikosteroidima te 10 % MRONJ-a kod pacijenta koji su dijabetičari (10). Bolesti poput insuficijencija bubrega, reumatoidni artritis, anemija, sistemski lupus, hipotireoidizam, hipertenzija i pušenje također pogoduju nastanku MRONJ-a u (11). Prosjek godina u kojima se javlja MRONJ-a je oko 65 godina sa češćom pojavnosti u žena. Neki autori opisuju i genetska predispozicija sa rizikom stvaranja osteonekroze (4).

2.4. Prevencija nastanka MRONJ-a

Prvi važan korak prije započinjanja antiresorptivne terapije je svakako inicijalni stomatološki pregled s uzimanjem detaljne anamneze (4). Glavni cilj preventivnog pregleda je ukloniti sva potencijalna stanja koja bi mogla dovesti do stvaranja osteonekroze tijekom terapije. Potrebno je ukloniti sve neizlječive zube ili zube s lošom prognozom, izliječiti akutne ili kronične infekcije, ciste, tumore te ostala patološka stanja čeljusti (2). Ukoliko je potrebno zub ekstrahirati, preporuča se pričekati minimalno tri tjedna da se postigne prihvatljivo mekotkivno cijeljenje.

Također je potrebna edukacija pacijenata, kako o rizicima koji prethode nastanku i razvitku osteonekroze, tako i o promjeni dentalnih navika (bolja oralna higijena te češći stomatološki pregledi) (2).

3. FARMAKOLOGIJA I KLINIČKA PRIMJENA LIJEKOVA KOJI MOGU UZROKVATI MRONJ

3.1. Proces remodelacije (pregradnje) kosti

Remodelacija (pregradnja) kosti je fiziološki proces koji se aktivno proteže kroz cijeli životni vijek. Glavne komponente remodelacije kosti su osteoklasti, osteoblasti i osteociti. Proces pregradnje započinje aktiviranjem osteoklasta, koji resorbiraju kost, a traje od dva do četiri tjedana. Nakon procesa resorpcije, osteoklastima se zamjenjuju osteoblasti, koji sintetiziraju osteoid i organski matriks kao preduvjet za mineralizaciju kosti odnosno ulaganje minerala kalcijevog hidroksiapatita (12). Kada se osteoblasti ugrade u koštani matriks oni postaju osteociti što je preduvjet za vitalitet kosti (13). Sustav koji regulira remodelaciju je RANK/RANKL/Osteoprotegerin (engl. *receptor Activator of NF- κ B ligand*). Osteoblasti izlučuju osteoprotegerin koji sprečava diferencijaciju osteoklasta iz prekursora stanica i tako inhibiraju resorpciju. S druge strane RANKL uz M-CSF (eng. *macrophage colony-stimulating factor*) stimulira diferencijaciju i maturaciju osteoklasta iz stanica prekursora (7). Ukoliko se ovaj fiziološki proces poremeti nastupa pojačana resorpcija. RANKL produciraju osteoblasti i aktivirani T limfociti. Prilikom cijeljenja fraktura osteoblasti aktiviraju razne koštane morfogenetske proteine, koji stimuliraju proizvodnju VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) faktora, koji je nužan za stvaranje novih krvnih žila, odnosno angiogeneze (14). Proces remodelacije može se narušiti u raznim bolestima i stanjima koje su povezane sa hiperaktiviranim osteoklastima koji imaju visoki potencijal da resorbiraju koštani matriks. Najčešća metabolička bolest koštanog sustava je osteoporoza. Maligne bolesti poput bolesti dojke, prostate, pluća, bubrega i štitnjače često metastaziraju u kosti. Nakon što se nastane u kostima, maligne stanice stimuliraju resorpciju kosti, gdje im različiti faktori rasta, oslobođeni tijekom destrukcije kosti iz koštanog matriksa, služe za daljnji rast i proliferaciju.(7) Sličan mehanizam destrukcije kosti ima i multipli mijelom, koji se manifestira prisustvom litičkih lezija u kosti.

Prilikom liječenja navedenih bolesti upotrebljavaju se različiti lijekovi koji imaju zajedničku nuspojavu u vidu stvaranja osteonekoze čeljusti. Tri su skupine lijekova: antiresorptivni, antiangiogeni i ostali lijekovi

4. ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

U skupinu antiresorptivnih lijekova spadaju bisfosfonati i denosumabi (4).

Ti se lijekovi u današnje vrijeme često upotrebljavaju u liječenju raznih koštanih bolesti (osteopenije, osteoporoze), liječenju malignih bolesti te u liječenju koštanih metastaza (tablica 1.i 2.)

4.1. Bisfosfonati

Bisfosfonati čine grupu farmakoloških lijekova koji su prvi puta sintetizirani 1880-ih dok se zadnjih 40 godina primjenjuju u svrhu liječenja poremećaja kostiju i metabolizma kalcija. Temeljno istraživanje za razvoj bisfosfonata u medicini je proveo H. Fleisch 60-tih godina prošlog stoljeća (13,15,16).

Bisfosfonati su analozi pirofosfata, prirodnog inhibitora koštanog metabolizma. O točnom se mehanizmu još uvijek nagađa, ali najbliža je teorija da je njegov mehanizam djelovanja usmjeren na inhibiciju osteoklasta i induciranja njegove apoptoze, što smanjuje proces koštane pregradnje (4).

Upotrebljavaju se u medicini, pogotovo u otrojpediji, kirurgiji, hematologiji i onkologiji, endokrinologiji i reumatologiji. Sve osteopatije karakterizirane viškom (apsolutnim ili relativnim) osteoklastične aktivnosti se danas rutinski liječe bisfosfonatima i od nedavno denosumabima, a kao takve čine preko 90% svih poremećaja kostiju (17). Bisfosfonati se također primjenjuju u prevenciji koštanih metastaza (primjena tijekom adjuvantne kemoterapije), za smanjenje bolova u kostima i za modulaciju imunosnog sustava kosti i koštane srži (13).

Bisfosfonati imaju snažne učinke na kost, od kojih svaki ima svoju vlastitu karakterističnu potencijalnu aktivnost i učinak. Stoga se svaki bisfosfonat mora procijeniti pojedinačno (13).

Bisfosfonati su podijeljeni u kemijske skupine prema abecednom redu bočnih lanaca:

- bisfosfonati bez dušikovog supstituiranja- etidronat i klodronat,
- aminobisfosfonati- pamidronat i alendronat,
- aminobisfosfonati sa dušikom- ibandronat,
- bisfosfonati s heterocikličkim prstenom koji sadrži dušik-risedronat,
- bisfosfonati s piridinskim- zoledronat

4.1.1. Farmakotinetika

Bisfosfonati se mogu uzimati oralno kao tablete ili se daju intravenozno kao infuzija. Distribuiraju se krvotokom po tijelu, odlažu se u kostima i izlučuju bubrezima. Nemaju interakcije s drugim lijekovima.

U krvotoku se vežu za albumine. Postoje velike razlike u afinitetu prema albuminima (od 22% za zoledronat do 87% za ibandronat). Poluvrijeme života zoledronata u plazmi je 1-2 sata u odnosu na ibandronat od 10-16 sati. Bisfosfonati se iz plazme aktivno vežu na površinu kostiju u resorpcijskim lakunama, gdje su vezani na kalcij odnosno hidroksiapatit. Količina njihovog taloženja ovisi o veličini resorpcijske površine raspoložive kosti (13).

Vezanjem na hidroksiapatit, bisfosfonati se akumuliraju na mjestima resorpcije kosti i selektivno se vežu s aktiviranim osteoklastima. Različiti bisfosfonati imaju različite afinitete vezivanja s kristalima hidroksiapatita, koji je strogo ovisan o pH tkiva. Ukoliko medij između osteoklasta i kosti postane jako kiseo (tijekom aktivne resorpcije), bisfosfonati imaju jači afinitet vezivanja (13). Ove razlike u afinitetima vezanja i učinci na svojstva mineralnih površina odrazit će se u kliničkim ispitivanjima između bisfosfonata: unos i zadržavanje na kosturu, difuzija lijeka unutar kosti, otpuštanje apsorbiranog lijeka iz kosti, učinci na dinamiku mineralizacije i učinci na samu funkciju kosti (13).

Nekoliko se studija bavilo pitanjem kako bisfosfonati točno ulaze u stanicu. Budući da zasad nisu pronađeni specifični transportni mehanizmi, pretpostavlja se da se bisfosfonati unose nespecifičnim mehanizmima pino- i endocitoza iz okoline. Bisfosfonati su dokazani u citoplazmi, u mitohondrijima i drugim organizmima unutar citoplazme osteoklasta (13).

Za razliku od krvi (poluvrijeme života 1-15 sati), poluvrijeme života na površini kosti varira od 150 do 200 sati; pa sve do 11 godina (17). Ovo zadržavanje u kosti je slično onom tvari poput tetraciklina, fluorida i stroncija. U studijama s alendronatom, risedronatom i pamidronatom, prestanak liječenja bisfosfonatom u razdoblju od 2-7 godina nije bio povezan s brzim gubitkom koštane mase, što se događa nakon zaustavljanja hormonske terapije (13,18).

Bisfosfonati se eliminiraju bubrezima putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije (13).

4.1.2. Mehanizam djelovanja

Terapeutsko djelovanje bisfosfonata je inhibicija resorpcije kosti koja započinje unutar 1-2 dana nakon primjene, bez obzira na put i učestalost primjene. Smanjenje resorpcije kostiju popraćeno je pozitivnom ravnotežom kalcija. Ciljane stanice su osteoklasti i njihovi prekursori. Na biokemijskoj razini, bisfosfonati ometaju put mevalonata inhibirajući stvaranje lipidnih lanaca preniliranih proteina, a time i metabolizmom steroida (13).

1. Bisfosfonati prve generacije (ne-bisfosfonati koji sadrže dušik) zajedno s adenozin monofosfatom tvori analog adenozin trifosfata koji se ne može hidrolizirati i time se zadržava potrebna energija za sintezu izopentenil pirofosfata.
2. Bisfosfonati druge generacije (koji sadrže dušik) sprječavaju enzimsko prebacivanje dimetilalil pirofosfata u geranil pirofosfat.
3. Bisfosfonati treće generacije (koji sadrže dušik) dodatno blokiraju sljedeći korak u enzimskoj reakciji, tj. konverziju geranil pirofosfata u farnezil pirofosfat ili geranilgeranil pirofosfat (13).

Posljedično, stanice osteoklasta postaju neaktivne, gube membranospecifične osobine, i eventualno induciraju programiranu smrt stanice tj. apoptozu. Unutar osteoklasta, bisfosfonati uzrokuju mnoge promjene koje utječu na resorpciju kosti (19). Zbog inhibicijskog učinka bisfosfonata koji sadrže dušik, dolazi do povećanja koncentracije IPP, što zauzvrat rezultira formiranjem izopentenil ATP pomoću njegove reakcije s AMP. Treba naglasiti da se isti proces događa u svim stanicama u kojima se akumuliraju bisfosfonati i ona je odgovorna za (željene) efekte, kao i (neželjene) nuspojave bisfosfonata.

Njihova aktivnost snažno ovisi o lokalnim pH vrijednostima. U kiselim sredinama bisfosfonati koji sadrže dušik se aktiviraju i pokazuju svoje terapijske učinke, kao i svoje nuspojave (13).

4.1.2.1. Djelovanje na osteoklaste

Ulaskom bisfosfonata u osteoklast, njihova stanična aktivnost se smanjuje. Strukturne promjene citoskeleta mogu se vidjeti na elektronskoj mikroskopiji. Razine produkata resorpcije kostiju u serumu kao što je CTX (C-terminalni polipeptid) se smanjuje, kao i koncentracija kalcija (13). Sloj bisfosfonata na površini kosti sprječava vezanje osteoklasta i time sprečavaju resorpciju. Nadalje, smanjuje se broj osteoklasta jer bisfosfonati inhibiraju proliferaciju makrofaga i prekursore osteoklasta. I naposljetku, bisfosfonati, induciraju apoptozu osteoklasta, što dovodi do njihova smanjenja (13).

- Ukratko: bisfosfonati inhibiraju lipopolisaharidima i paratiroidnim hormonom induciranu diferencijaciju osteoklasta, fuziju, vezanje i formaciju aktinskog prstena, odnosno cijeli proces resorpcije kosti (20).

4.1.2.2. Djelovanje na osteoblaste i osteocyte

Niske koncentracije bisfosfonata stimuliraju osteoblaste na sintezu faktora koji inhibira regrutiranje i aktivaciju osteoklasta. Bisfosfonati stimuliraju proliferaciju i osteogenu diferencijaciju stanica koštane srži. Malo se studija bavilo utjecajem bisfosfonata na osteocyte. Međutim, visoke koncentracije *in vitro* imaju inhibicijske učinke prema osteoblastima i osteocitima.

4.1.2.3. Antiangiogeni učinci

I *in vivo* i *in vitro* studije pokazale su kvalitativno i kvantitativno antiangiogeno djelovanje bisfosfonata u visokim koncentracijama. Mehanizam inhibicije endotelnih stanica pretežno uključuje smanjenje regulacije receptora za integrin i laminin (21).

4.1.3. Nuspojave

Bisfosfonati se obično dobro podnose. Nuspojave su male i ovise o načinu primjene. Blage gastrointestinalne nuspojave mogu se pojaviti kod uzimanja bisfosfonata oralno. To uključuje dijareju, mučninu, nadutost, želučanu bol i druge (13). U slučaju intravenske primjene, blage do umjerene reakcije akutne faze prisutne su u 20-40% svih pacijenata koji imaju groznicu, limfocitopeniju, porast C-reaktivnog proteina, IL-6 i TNFa. Ovi bolesnici imaju simptome slične gripi kao što su glavobolja, bolovi u kostima i zglobovima te umor (13). Također se može javiti prolazni poremećaj bubrežne funkcije nakon brze intravenozne aplikacije bisfosfonata. Preporučljivo je prije intravenske primjene bisfosfonata provjeriti renalnu funkciju (klirens kreatinina). U nekim slučajevima može doći do hipokalcijemije. Ostale nuspojave izuzetno su rijetke te uključuju očne nuspojave (konjuktivitis, skleritis, episkleritis i uveitis), atipične frakture femura (22,23), fibrilacije atrijske i dr. (24,25). U izuzetno rijetkim slučajevima, nakon terapije pamidronatom također su zabilježene vizualne, olfaktorne i auditivne halucinacije (13,26).

4.1.4. Terapijske mogućnosti

Zbog svojih antiresorptivnih svojstava, bisfosfonati su prva linija u mnogim poremećajima koji uključuju razgradnju kostiju. Bisfosfonati pomažu u poboljšanju kvalitete života i imaju potencijal za visoku stopu preživljenja kod malignih i ostalih bolesti (27,28).

4.1.4.1. Bisfosfonati i nemaligne bolesti

Osteoporoza predstavlja značajan javnozdravstveni problem koji značajno utječe na morbiditet, osobito kod žena u postmenopauzi. Amino-bisfosfonati pokazuju dokazanu učinkovitost u smanjenju rizika prijeloma na kralježnici, kuku i ostalim skeletnim mjestima i najčešće su primijenjena terapija za postmenopauzalnu osteoporozu (29). U žena koje su primile bisfosfonate dolazi do smanjenja resorpcije kosti kao i smanjenja serumskog markera, razgradnje koštane mase C-telopeptida kolagena tipa I (30).

Intravenozna zoledronska kiselina je najučinkovitiji bisfosfonat za liječenje osteoporoze sa 70% -tnim smanjenjem rizika prijeloma, dok je rizik smanjen za 60% pomoću ibandronata. Međutim, kod pacijenata s osteoporozom često je potrebno dugotrajno liječenje te je preporučljiva oralna primjena zbog rijetkih nuspojava. Bisfosfonati koji sadrže dušik poput alendronata i risedronata, približno su jednakovrijedni i pokazuju skladan odnos između doze i povećanja mineralizacije u kostima kralježnice (9). Važno je pronaći racionalnu ravnotežu i

dati kontinuiranu terapiju onima kojima je to potrebno, budući da bisfosfonati sprječavaju mnoge tipične frakture kompresije kuka i kralježnice, osobito kod starijih pacijenata (23).

Indikacije za terapiju bisfosfonata u kroničnoj bubrežnoj bolesti uključuju hiperkalcemiju i sprečavanje gubitka kosti nakon transplantacije bubrega. Pacijenti nakon transplantacije bubrega imaju visok rizik od razvoja osteoporoze i osteopenije zbog renalne osteodistrofije, hipofosfatemije i imunosupresije. Posebno, prva godina nakon presađivanja bubrega često dovodi do pretjeranog gubitka kosti, između ostalog zbog primjene visokih doza glukokortikoida. Nadalje, trajni hiperparatiroidizam nakon transplantacije bubrega može dovesti značajnog gubitka koštane mase i pojave kardiovaskularne bolesti (31). Crohnova bolest i njezina terapija također utječu na zdravlje kostiju i rezultira visokom prevalencijom osteoporoze i osteopenije (32). Bisfosfonati se također koriste i liječenju Pagetove bolesti, a njihova je učinkovitost dokazana i u *osteogenesis imperfecta* (33,34).

4.1.4.2. Indikacije u malignim bolestima

Bisfosfonati se najčešće primjenjuju za prevenciju koštanih metastaza u pacijenta s malignim tumorom. Najbolji učinak imaju kod pacijenata s multiplim mijelomom, malignim tumorom dojke i prostate, dok su podaci o učinkovitosti liječenja bifosfonatom u ostalim malignim tumorima ograničeni. Bisfosfonati značajno smanjuju rizik od skeletnih komplikacija kod multiplog mijeloma i metastatske koštane bolesti za 30-50%. Osteolitičke metastaze prvenstveno su uzrokovane prekomjernom resorpcijom kostiju preko osteoklasta s istovremeno disfunkcijom osteoblasta, uslijed poremećaja citokina, koje proizvode metastazirane stanice raka (35).

Osteoklasti oslobađaju čimbenike rasta, koji olakšavaju preživljavanje stanica tumora i pojavu metastaza. Zoledronatna kiselina inhibira rast, migraciju i invaziju matriksa povezanih sa stanicama raka dojke (36). In vitro je dokazana smanjena proliferacija stanica raka dojke kada se tretira s ibandronatom. Amino-bisfosfonati djeluju protiv tumora tako da inhibiraju djelovanje malih GTP-ova (sprečavanje njihove posttranslacijske isoprenilacije) i na taj način potiču ekspresiju proapoptotičkih gena i povećanje regulacije kaspaza (37).

Bisfosfonati mogu stimulirati urođene antitumorske imunološke mehanizme, kao što su T stanice. Kod bolesnika s rakom prostate, terapija zoledronatom izazvala je dugoročni pomak perifernih T stanica prema aktiviranom efektorskom memorijskom stanju povezanom s

poboljšanim imunološkim nadzorom protiv transformiranih ili malignih stanica (38). Također je dokazano da bisfosfonati djeluju na angiogenezu i proliferaciju matičnih stanica modulacijom ekstracelularnog matriksa putem ekspresije gena. Stoga, bisfosfonati pružaju više nego samo suportivnu skrb u bolesnika s višestrukim mijelomom ili solidnim tumorima s metastazama kosti (34).

4.2. Denosumabi

Denosumabi su humanizirana monoklonska antitijela usmjerena na RANK ligand koji inhibiraju osteoklaste (7). RANK ligand proizvode osteoblasti koji aktiviraju RANK receptor na prekursorske stanice osteoklasta. Put signalizacije RANKL-RANK je neophodan za diferencijaciju i funkciju osteoklasta (39).

Njihovu primjenu nalazimo u liječenju osteoporoze i kod većine malignih bolesti povezanih s koštanim metastazama (4). Za razliku od bisfosfonata, denosumabi se ne akumuliraju u kosti i njihov efekt na remodelaciju traje približno šest mjeseci. Visoko su potentni za nastanak osteonekroze.

Denosumab se primjenjuje subkutano. Njegove doze se kreću od 60 mg svakih 6 mjeseci (Prolia), kako bi se održala gustoća kosti u žena u postmenopauzi, do 120 mg svakih 4 tjedna (Xarelto) u liječenju malignih bolesti. Suprotno bisfosfonatima, denosumab se ne nakuplja u kosti, a njegov učinak je reverzibilan nakon prekida liječenja (40).

Indikacije denosumaba uglavnom su slične bisfosfonatima.

5. ANTIANGIOGENI LIJEKOVI

Druga skupina lijekova koja može izazvati osteonekorzu su antiangiogeni lijekovi. Glavna odlika antiangiogene skupina lijekova je sprečavanje stvaranje novih krvnih žila. Vežu za različite signalne molekule koje sprječavaju angiogenezu (41). Ovi se lijekovi upotrebljavaju u liječenju raznih maligniteta. U skupinu antiangiogenih lijekova spadaju bevacizumab (Avastin) i sunitinib (Sutent).

Bevacizumab (Avastin) je humanizirano monoklonsko antitijelo koji se selektivno veže na protein nazivan humani krvožilni endotelni čimbenik rasta –VEGF (eng. vascular endothelial growth factor), koji se nalazi na ovojnici krvnih i limfnih žila. Koristi se u liječenju malignih tumora bubrega, gastrointestinalnog trakta i pluća te u liječenju glioblastoma (60).

Sunitinib (Sutent) je inhibitor tiroksin kinaze. Koristi se u liječenju gastrointestinalnih tumora, metastatskih karcinoma bubrega te neuroendokrinih tumora gušterače. Ukoliko se ova skupina lijekova kombinira sa antiresoptivnim lijekovima, rizik za nastanak osteonekroze je iznimno visok (4) (tablica 1.i 2.)

6. OSTALI LIJEKOVI

Ova skupina lijekova po mehanizmu djelovanja je slična antiresoptivnoj ili antiangiogenoj skupini lijekova. U nju se ubraja sorafenib, everolimus, sirolimus i adalimumab.

Sorafenib (Nexavar) ima slično djelovanje kao sunitinib te se koristi u liječenju karcinoma bubrega i jetre. Everolimus (Afinitor) inhibitor je mTOR-a (engl. *mammalian target of rapamycin*) i koristi se u terapiji raznih maligniteta (dojka, neuroendokrini tumori), sirolimus (Rapamune) koristi se u liječenju GVHD-a (engl. *graft versus host disease*) nakon transplantacije bubrega i naposljetku adalimumab (Humira, humano monoklonsko protutijelo) se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa, idiopatskoga juvenilnog artritisa, psorijatičkog artritisa, psorijaze, Cronove bolesti i ankilozirajućeg spondilitisa (41) (tablica 1. i 2.)

Tablica 1 . Lijekovi koji peroralnim načinom primjene mogu uzrokovati medikamentoznu osteonekrozu čeljusti

Naziv lijeka	Generičko ime	Proizvođač	Potentnost
<i>Actonel</i>	Risendronatna kiselina	Warner Chilcott (Njemačka)	2000-5000
<i>Actonel Combi D</i>	Risendronatna kiselina + D3	Warner Chilcott (Njemačka)	2000-5000
<i>Adrovanace</i>	Alendronatna kiselina + D3	Merck Sharp & Dohme (Nizozemska)	500-1000
<i>Aledox</i>	Alendronatna kiselina	Belupo (Hrvatska)	500-1000
<i>Alendor</i>	Alendronatna kiselina	Pliva (Hrvatska)	500-1000
<i>Aledronat Pliva</i>	Alendronatna kiselina	Pliva (Hrvatska)	500-1000
<i>Aldron</i>	Alendronatna kiselina	Farmal (Hrvatska)	500-1000
<i>Atelvia*</i>	Risendronatna kiselina	Warner Chilcott (Njemačka) Mission Pharmacal Company (USA)	2000-5000 10
<i>Binosto*</i>	Klodronatna kiselina	(USA)	10
<i>Bondronat</i>	Ibandronatna kiselina	Hoffman-La Roche (Švicarska)	1000-5000
<i>Bonefos</i>	Klodronatna kiselina	Bayer Schering (Njemačka)	10
<i>Bonna</i>	Risendronatna kiselina	Belupo (Hrvatska)	2000-5000
<i>Bonnedra</i>	Ibandronatna kiselina	Pliva (Hrvatska)	1000-5000
<i>Bonosta</i>	Ibandronatna kiselina	Synthon (Nizozemska)	1000-5000
<i>Bonviva</i>	Ibandronatna kiselina	Hoffman-La Roche (Švicarska)	1000-5000
<i>Clasteon*</i>	Klodronatna kiselina	Beacon Pharmaceuticals (UK)	10
<i>Didronel*</i>	Etidronatna kiselina	Warner Chilcott (Njemačka)	1
<i>Etidronat*</i>	Etidronatna kiselina	Mylan Pharmaceuticals (Švicarska)	1
<i>Forosa</i>	Alendronatna kiselina	Lek (Slovenija) Merck Sharp & Dohme (Nizozemska)	500-1000 500-1000
<i>Fosamax T</i>	Alendronatna kiselina	(Nizozemska) Merck Sharp & Dohme (Nizozemska)	500-1000 500-1000
<i>Fosavance</i>	Alendronatna kiselina	(Nizozemska)	500-1000
<i>Ibandronat</i>			
<i>Edicta</i>	Ibandronatna kiselina	Synthon (Nizozemska)	1000-5000
<i>Ibandronat</i>	Ibandronatna kiselina	Pharma S (Hrvatska)	1000-5000

<i>Pharma S</i>			
Naziv lijeka	Generičko ime	Proizvođač	Potentnost
<i>Ibandronat</i>			
<i>Sandroz</i>	Ibandronatna kiselina	Lek (Slovenija)	1000-5000
<i>Ibat</i>	Ibandronatna kiselina	Synthon (Nizozemska)	1000-5000
<i>Loron*</i>	Klodronatna kiselina	Roche (UK)	10
<i>Osteonat</i>	Ibandronatna kiselina	Synthon (Nizozemska)	1000-5000
<i>Pleostat*</i>	Etidronatna kiselina	Krka Novo Mesto (Slovenija)	1
<i>Risbon</i>	Risendronatna kiselina	Pliva (Hrvatska)	2000-5000
<i>Risedronat</i>			
<i>Pharma S</i>	Risendronatna kiselina	Pharma S (Hrvatska)	2000-5000
<i>Sedrone</i>	Risendronatna kiselina	Farmal (Hrvatska)	2000-5000
<i>Valora</i>	Alendronatna kiselina	Jadran-Galenski lab (Hrvatska)	500-1000
<i>Sutent</i>	Sunitinib	Pfizer (Italija)	
<i>Nexavar</i>	Sorafenib	Bayer Schering (Njemačka)	
<i>Rapamune</i>	Sirolimus	Pfizer (Irska)	

Tablica 2. Lijekovi koji intravenoznim/subkutanim načinom primjene mogu uzrokovati medikamentoznu osteonekrozu čeljusti

<i>Naziv lijeka</i>	Generičko ime	Proizvođač	Potentnost
<i>Aclasta</i>	Zoledronatna kiselina	Novartis Pharma Stein (Švicarska)	100000
<i>Aredia</i>	Pamidronatna kiselina	Novartis Pharma Stein (Švicarska)	5000
<i>Bondronat</i>	Ibandronatna kiselina	Hoffman-La Roche (Švicarska)	10000
<i>Bonefos</i>	Klodronatna kiselina	Bayer Schering (Njemačka)	10
<i>Boniva*</i>	Ibandronatna kiselina	Genentech (USA)	10000
<i>Bonviva</i>	Ibandronatna kiselina	Hoffman-La Roche (Švicarska)	10000
		Chiesi Pharmaceuticals	
<i>Pamitor</i>	Pamidronatna kiselina	(Njemačka)	5000
<i>Prolia</i>	Denosumab	Amgen (Nizozemska)	100000
<i>Reclast*</i>	Zoledronatna kiselina	Novartis Pharma Stein (Švicarska)	100000
		Chiesi Pharmaceuticals	
<i>Zolacitor</i>	Zoledronatna kiselina	(Njemačka)	100000
<i>Zometa</i>	Zoledronatna kiselina	Novartis Pharma Stein (Švicarska)	100000
<i>Xgeva</i>	Denosumab	Amgen (Nizozemska)	100000
<i>Avastin</i>	Bevacizumab	Hoffman-La Roche (Švicarska)	

*nisu odobreni u Hrvatskoj

Bisfosfonati i denosumab su najkorištenije skupine antiresorptivnih lijekova na svijetu. Indicirani su za brojne poremećaje kostiju poput osteoporoze, metastatske bolesti kostiju i maligne hiperkalcijemije. Primjenjuju se ili oralno ili intravenski, dok se denosumab injicira subkutano. Premda se bisfosfonati ne metaboliziraju i imaju snažan afinitet za kosti i dug poluživot u kostima (11.2 godine), denosumab je protutijelo koje se metabolizira, nema specifičan oblik čuvanja i ima kratko poluvrijeme života. Obje skupine lijekova imaju snažan inhibicijski učinak prema resorpciji kostiju te se stoga uspješno koriste za liječenje osteoporoze, metastatske bolesti kostiju i druge poremećaje koštanog sustava. Općenito, obje skupine lijekova se dobro toleriraju i imaju malo nuspojava, međutim, imaju jednu zajedničku nuspojavu, osteonekrozu čeljusti (13).

Osteonekroza čeljusti je komplicirana nuspojava koja se teško liječi. Upoznavanje i edukacija terapeuta oko same bolesti, lijekova koji mogu izazvati nekrozu je od iznimne važnosti u prevenciji. Svakim danom na tržište dolaze novi i potentniji lijekovi u liječenju malignih bolesti, što predstavlja veliki pomak u preživljavanju pacijenta, međutim, potencijalno mogu dovesti do rapidne pojave osteonekroza čeljusti. Stoga je prevencija nužna. Prevencija se sastoji od edukacije doktora dentalne medicine, onkologa i samog pacijenta. Doktori dentalne medicine moraju biti upoznati s lijekovima koji mogu dovesti do osteonekroze, znati napraviti incijalni pregled prije uvođenja terapije i znati rizike koji mogu dovesti do pojave osteonekroze. Ukoliko je pacijent započeo terapiju, preporuča se uputiti pacijenta specijalistu oralne kirurgije ili oralne medicine. Također je potrebna i edukacija specijalista onkologije, hematologije ili endokrinologije kako bi znali uputiti pacijenta doktorima dentalne medicine prije nego krenu s liječenjem. Pacijent mora biti upoznati s osteonekrozom i potrebno ga je motivirati na učestale stomatološke preglede i zadovoljavajuću oralnu higijenu.

Zaključno se može reći da je poznavanje lijekova koji mogu dovesti do osteonekroze čeljusti iznimno značajna zbog prevencije same bolesti. Pacijenti moraju biti upoznati s rizičnim faktorima i važnosti učestalih stomatoloških pregleda. Ukoliko se javi osteonekroza čeljusti, pacijenta treba uputiti specijalistu oralne kirurgije ili oralne medicine.

1. Marx RE. Osteoradionecrosis; a new concept of its pathophysiology J.Oral Maxillofac Surg. 1983;41:5.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(10):1938-56.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62(5):527-34.
4. Granić M. Mediokamentozna osteonekroza čeljusti – brošura, Zagreb, 2017.
5. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, Kousteni S, Raghavan S. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. Ann NY Acad Sci. 2011;1218:62-79.
6. Marx RE. Osteoradionecrosis; a new concept of its pathophysiology J.Oral Maxillofac Surg. 1983;41(5):283-8.
7. Arce K, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5):75-84.
8. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure, J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(2):243-53.
9. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65(12):2397–410.
10. O’Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70(8):1844-53.
11. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. J Bone Miner Metab. 2012;30(2):171-82.
12. Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in

the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969;2(7625):845.

13. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indication, strategies. Berlin/New York: Springer: 2007.

14. Deckers MM, van Bazooijen RI, van der Horst G, Hoogendam J, van der Bent C, Papapoulos SE, Lowik CW. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A. *Endocrinology* 2002;143(4):1545-53.

15. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest.* 1970;1(1):12–8.

16. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 4th ed. San Diego: Academic Press; 2000.

17. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest.* 1991;88(6):2095–105.

18. Landman JO, Hamdy NA, Pauwels EK, Papapoulos E. Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3465–8.

19. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res.* 1999;14(Suppl 2):53–65.

20. Suzuki K, Takeyama S, Sakai Y, Yamada S, Shinoda H. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. *J Pharmacol Sci.* 2006;100(3):189–94.

21. Plotkin L, Aquirre J, Kousteni S. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem.* 2005 280:7317–325.

22. Diel IJ, Bergner R, Grotz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol.* 2007;5(10):475–82.

23. Honig S, Chang G. Osteoporosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(3):140–4.

24. Shkolnikova J, Flynn J, Choong P. Burden of bisphosphonate- associated femoral fractures. *ANZ J Surg.* 2012;83(3):175–81.
25. Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(4):681–705.
26. Coleman CI, Perkerson KA, Lewis A. Alendronate-induced auditory hallucinations and visual disturbances. *Pharmacotherapy.* 2004;24(6):799–802.
27. Berenson JR. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3719–36.
28. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1378–91.
29. Brandao CM, Machado GP, Acurcio FD. Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):924–37.
30. Kanterewicz E, Peris P, Puigoriol E, Yáñez A, Rosique P, Del Rio L. Distribution of serum betaCTX in a population-based study of postmenopausal women taking into account different anti-osteoporotic therapies (the FRODOS Cohort). *J Bone Miner Metab.* 2012;31(2):231–9.
31. Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant.* 2011;25(1):24–39.
32. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1104–7.
33. Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health.* 2012;4:455–69.
34. Abdelmoula LC, Ben M'barek R, Ben Hadj Yahia C, Tekaya R, Testouri N, Chaabouni L, Zouari R. Bisphosphonates: indications in bone diseases other than osteoporosis. *Tunis Med.* 2011;89(6):511–6.
35. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y*

Acad Sci. 2011;1218:38–46.

36. Dedes PG, Gialeli Ch, Tsonis AI, Kanakis I, Theocharis AD, Kletsas D, Tzanakakis GN, Karamanos NK. Expression of matrix macromolecules and functional properties of breast cancer cells are modulated by the bisphosphonate zoledronic acid. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(12):1926–39.

37. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3577–81.

38. Aapro M, Saad F. Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol*. 2012;4(2):85–101.

39. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337–42.

40. Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging*. 2012;(7):331–8.

41. Giancola F, Campisi G, Russo LL, Muzio LL, Di Fede O. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate; a unique case report? *Ann Stomatol (Roma)*. 2013;(4 Suppl) 2:20-1.

Nikolina Pralica rođena je 8. rujna 1990. godine u Kopru. Osnovnu školu Mate Balote i Opću gimnaziju „Vladimir Gortan“ pohađala je u Bujama, gdje je i odrasla. Akademske godine 2009./2010. upisuje Stomatološki fakultet na Sveučilištu u Zagrebu. Od 2012. do danas radi kao asistent u jednoj privatnoj stomatološkoj ordinaciji. Tijekom studiranja pohađala je razne kongrese i tečajeve vezane uz stomatologiju. U rujnu 2018. položila je zadnji ispit.